

УТВЕРЖДАЮ

Директор

ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»,
Академик РАН, профессор
доктор медицинских наук,

К.В. Котенко

8 августа 2023 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

на диссертацию Одилова Акмалжона Адхамжоновича «Патоморфологическое, молекулярно-генетическое, иммуногистохимическое и электронно-микроскопическое исследование легких при COVID-19», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.2. – Патологическая анатомия в диссертационный совет ПДС 0300.006 при федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»

Актуальность избранной темы диссертационного исследования

Пандемия коронавирусной болезни 2019 года (COVID-19), вызванная новым коронавирусом SARS-CoV-2, на сегодняшний день насчитывает около 700 млн случаев инфицирования и почти 7 млн зарегистрированных случаев смерти по всему миру. Основной причиной летального исхода COVID-19 является развитие острого респираторного дистресс синдрома (ОРДС), зачастую сочетающегося с мультиорганной недостаточностью. Патогенез мультиорганных поражений у пациентов с COVID-19 представлены цитокиновым штормом, активацией адаптивной иммунной системы, нарушением регуляции РААС в результате опосредованного вирусом подавления экспрессии ACE2, повреждением эндотелиальных клеток и воспалением сосудов, также сепсисом. Также, одними из наиболее вероятных механизмов мультиорганных поражений являются внелегочная диссеминация и тропизм SARS-CoV-2 к тканям жизненно важных органов.

Попытки исследовать этиопатогенетическое значение коронавируса в развитии органных поражений совершались рядом исследователей, и были описаны факты обнаружения РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР. Тем не менее, основным недостатком большей части вышеуказанных исследований является то, что они ограничиваются только качественным выявлением SARS-CoV-2 без оценки уровня вирусной нагрузки. В этой связи возникает необходимость в адекватном способе количественной характеристики уровня вирусной нагрузки SARS-CoV-2 в тканях, так как это позволяет проводить корреляцию между уровнем вирусной нагрузки и характером гистопатологических

изменений органов, а также определить масштабы мультиорганной диссеминации SARS-CoV-2. Разработанный Одиловым А.А. и соавторами оригинальный набор олигонуклеотидов со способом количественной оценки вирусной нагрузки SARS-CoV-2 в тканях жизненно важных органов закрывает существующую брешь в диагностическом арсенале исследователей, а результаты иммуногистохимических и электронно-микроскопических исследований экстраполированы на данные молекулярно-генетических исследований.

С этой точки зрения диссертационная работа Одилова А.А. отражает комплексный подход к исследуемой проблеме, а актуальность избранной темы не вызывает никаких сомнений.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертационное исследование А.А. Одилова выполнено на высоком уровне. Использован достаточный объем материала. Автором использованы современные, адекватные поставленным задачам, морфологические методы исследования – гистологические, иммуногистохимические, и электронно-микроскопические. Количественная оценка уровня вирусной нагрузки SARS-CoV-2 проводилась с использованием оригинальных запатентованных набора олигонуклеотидов и способа количественной оценки уровня вирусной нагрузки SARS-CoV-2 в тканях различных органов. Количественные данные максимально объективизированы благодаря квалифицированной статистической обработке результатов.

Статистическая обработка данных производилась с использованием статистической платформы с открытым исходным кодом *jamovi* (версия 1.6). Результаты диссертационной работы документированы полноценным иллюстративным материалом и суммированы в таблицах, что облегчает восприятие материала.

Актуальность выбранной темы убедительно показана во введении диссертации. Литературный обзор содержит научные статьи, в которых освещаются вопросы гистопатологических изменений в легких при COVID-19, проблемы молекулярно-генетической детекции коронавируса в биологических образцах и тканях жизненно важных органов пациентов с COVID-19, результаты и трудности иммуногистохимических и электронно-микроскопических исследований органов и тканей при COVID-19. Автором выполнен большой объем работы, видно, что диссертант владеет материалом, сам анализировал все данные и смог решить поставленные в работе задачи.

Положения, выдвинутые на защиту, выводы и рекомендации полностью обоснованы результатами проведенных исследований и логично вытекают из материалов диссертации.

Новизна полученных результатов

Научная новизна диссертационного исследования сомнений не вызывает. Автором впервые был разработан набор олигонуклеотидов и способ количественной оценки уровня вирусной нагрузки SARS-CoV-2 в тканях различных органов, с помощью чего впервые были получены количественные показатели уровня вирусной нагрузки SARS-CoV-2 в легких и прикорневых лимфатических узлах, сердце, печени, почках, селезенке и головном мозге пациентов, умерших от COVID-19. Впервые установлена корреляционная связь паттернов гистопатологических изменений в легких при COVID-19 с уровнем вирусной нагрузки SARS-CoV-2 в легких. Впервые установлено значение «легочных факторов» в масштабе мультиорганной диссеминации SARS-CoV-2. Впервые представлены электронно-микроскопические доказательства возможности инфицирования лимфоцитов коронавирусом SARS-CoV-2.

Научная и практическая значимость результатов

Данные, полученные в диссертационной работе Одилова А.А. уточняют и углубляют имеющиеся сведения о патоморфологических изменениях легких при COVID-19. Разработанный способ молекулярно-генетического исследования SARS-CoV-2 в тканях различных органов пациентов с COVID-19 значительно расширяет диагностический арсенал лабораторий, позволяя не только выявлять наличие возбудителя, но и проводить количественную оценку уровня вирусной нагрузки. Значение уровня вирусной нагрузки SARS-CoV-2 в легких, наряду с паттерном гистопатологических изменений легких, может использоваться в качестве прогностического маркера масштабов мультиорганной диссеминации коронавируса. Результаты иммуногистохимического исследования существенно дополняют имеющиеся данные о клеточном и тканевом тропизме коронавируса SARS-CoV-2. Электронно-микроскопическая визуализация коронавирусных частиц в эндотелиальных клетках различных органов проливает свет в патогенез тромбозов, часто развивающихся при COVID-19. Представленные электронно-микроскопические доказательства возможности прямого инфицирования лимфоцита коронавирусом SARS-CoV-2 позволит радикальным образом пересмотреть патогенез тяжелых лимфопений, способствующих развитию серьезных инфекционных осложнений при COVID-19.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Диссертационное исследование Одилова А.А. в полной мере соответствует паспорту научной специальности 3.3.2. – Патологическая анатомия.

Полнота освещения результатов диссертации в печати

По теме диссертационной работы опубликовано 10 работ, из которых 1 статья опубликована в издании из Перечня, рекомендованного Ученым советом РУДН, 4 публикации - в журналах, индексируемых в МЦБ WoS и Scopus, 4 публикации - в сборниках работ научных конференций. Также получен 1 патент на изобретение (RU 2761358 С1 07 декабря 2021 г.).

Структура и содержание диссертации

Диссертация Одилова А.А. построена по традиционному образцу. Текст диссертации изложен на 122 страницах и состоит из введения, глав: обзора литературы, материалы и методы, результатов собственных исследований, главы с обсуждением полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Библиографический список содержит 194 источника, из которых 12 отечественных и 182 иностранных. Диссертация содержит 8 таблиц и проиллюстрирована 39 рисунками.

В главе «Введение» представлены актуальность исследования, степень разработанности темы, цель и задачи исследования, объект и предмет исследования, научная новизна исследования, теоретическая и практическая значимость, методология и методы исследования, положения, выносимые на защиту, степень достоверности и апробация работы, личный вклад автора, публикации по теме диссертации, внедрение результатов исследования.

В главе «Обзор литературы» представлен аналитический обзор данных литературы по изучаемой проблеме. Глава состоит из шести частей, в которых приводятся общие сведения о пандемии COVID-19, современные данные о строении, геноме и филогенезе SARS-CoV-2, результаты доступных в литературе патоморфологических, молекулярно-генетических, иммуногистохимических и электронно-микроскопических исследований органов и тканей при COVID-19. Отмечаются преимущества и недостатки доступных методов исследования в контексте исследования вирус-ассоциированности гистопатологических изменений ткани легких и других жизненно важных органов.

В главе «Материалы и методы» охарактеризован материал и подробно описаны методы исследования, адекватные для решения поставленных задач. Уделено особое внимание вопросам безопасности работы с биологическим материалом пациентов с COVID-19. Детально охарактеризованы оригинальные набор олигонуклеотидных праймеров и флуоресцентных зондов, а также способ количественной оценки вирусной нагрузки SARS-CoV-2 в тканях различных органов, разработанные диссертантом и соавторами. Расписаны этапность иммуногистохимического и электронно-

микроскопического исследований, а также особенности статистического анализа результатов исследования.

Результаты собственных исследований изложены в пяти разделах, в которых подробно описаны частоты выявленных макро- и микроскопических изменений легких, частота выявления РНК и уровень вирусной нагрузки SARS-CoV-2 в ткани легких и жизненно важных органов, а также их корреляционная связь с продолжительностью времени, проведенного в отделениях реанимации и интенсивной терапии, и паттерном гистопатологических изменений легких. Путем иммуногистохимии и трансмиссионной электронной микроскопии приведены убедительные доказательства прямого инфицирования коронавирусом SARS-CoV-2 целого ряда различных клеток и тканей.

В главе «Обсуждение результатов исследования» автор приводит обобщение и сопоставление полученных им результатов с данными литературы. Полученные результаты позволили автору сформулировать семь выводов, соответствующих задачам исследования. В заключительной главе отражены итоги работы, практические рекомендации.

Автореферат отражает основное содержание диссертации.

Принципиальных замечаний к работе нет. Из непринципиальных замечаний, не ставящих под сомнение общую положительную оценку диссертации, следует отметить, что выводы несколько перегружены цифровыми показателями. Здесь автор следует сложившимся тенденциям многих соискателей, что не совсем правильно, так как избыточная детализация выводов с привлечением цифровых показателей затрудняет восприятие содержания. Ведь все цифровые показатели уже есть в результативной части работы, и в выводах вполне достаточно дать краткую обобщенную характеристику обнаруженных изменений в чисто описательном виде.

Заключение

Диссертационная работа Одилова Акмалжона Адхамжоновича «Патоморфологическое, молекулярно-генетическое, иммуногистохимическое и электронно-микроскопическое исследование легких при COVID-19», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является завершенной научной квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача -- установить характер гистопатологических изменений и особенности молекулярно-генетической, иммуногистохимической и электронно-микроскопической детекции коронавируса SARS-CoV-2 в легких пациентов с COVID-19, что имеет существенное значение для патологической анатомии.

По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов диссертационная работа

соответствует всем требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук в соответствии с разделом II Положения о присуждении ученых степеней в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», утвержденного Ученым советом РУДН 23.09.2019 г., протокол № 12, а ее автор Одилов Акмалжон Адхамжонович, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.2. – Патологическая анатомия.

Отзыв обсужден и утвержден на заседании межлабораторной конференции НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» 14.03.2023 г. (протокол № 3) и направляется в Диссертационный совет ПДС 0300.006 на базе федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, дом 6).

Научный руководитель НИИМЧ им. акад. А.П. Авцына
ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»
доктор медицинских наук, профессор
член-корреспондент РАН

Л.В. Кактурский

Директор НИИМЧ им. акад. А.П. Авцына
ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»
доктор медицинских наук, профессор
член-корреспондент РАН

Л.М. Михалёва

Подпись Кактурского Льва Владимировича и Михалёвой Людмилы Михайловны заверяю

Ученый секретарь
ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»
кандидат медицинских наук, доцент



А.А. Михайлова

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Россия, 119991, Москва, ГСП-1, Абрикосовский пер., д.2

Тел. 8(499)246-95-63, факс 8(499)246-89-88, e-mail: info@med.ru